

4. Phenolic compounds in *Rosaceae* fruits from Ecuador / C. Vasco [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2009. – Vol. 57. – P. 1204–1212.
5. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фар-мацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: Сам ГМУ, 2004. – 1180 с.
6. Коноплева, М.М. Фармакогнозия: природные биологически активные вещества / М.М. Коноплева. – Витебск : ВГМУ, 2007. – 273 с.
7. Optimization of chromatographic conditions in thin layer chromatography of flavonoids and phenolic acids / M. Medic-Saric [et al.] // Croat. Chem. Acta. – 2004. – Vol. 77, № 1-2. – P. 361–366.

## ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АНТИБИОТИКОВ, ВЫПУСКАЕМЫХ В ВИДЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ПОРОШКОВ И ПОРОШКОВ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Жах А.В., Моисеев Д.В.*

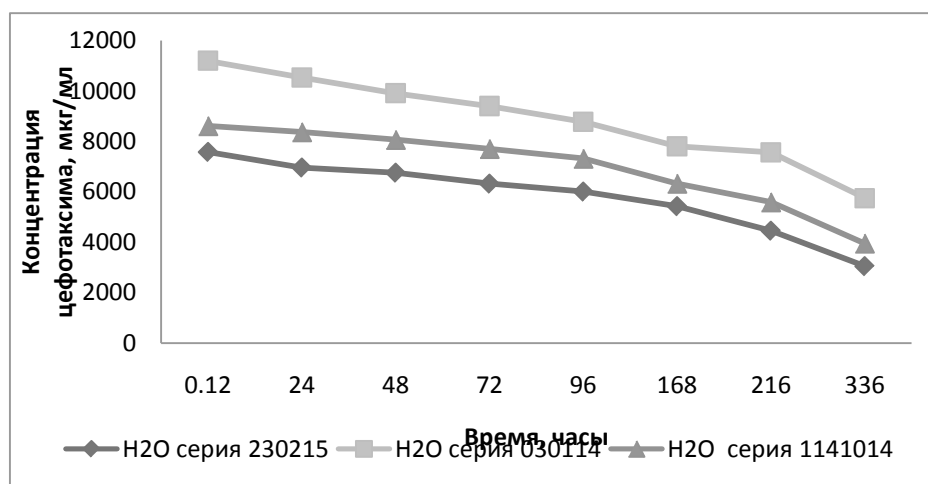
*УО «Витебский государственный медицинский университет»*

**Актуальность.** В настоящее время в стационарных условиях часто применяются антибиотики в виде инъекционных растворов. Данные инъекционные растворы вводятся пациенту в течение длительного времени. Многие антибиотики – вещества химически нестабильны, возникает вопрос об их деструкции до момента введения. Для изучения стабильности проводят стресс-тесты (stress-testing). При проведении стресс-теста на устойчивость антибиотиков к действию деструктирующих агентов использовали рекомендации, приведенные в литературе [2]. Согласно этим рекомендациям, устойчивость веществ к действию кислот и щелочей проверяется при комнатной температуре в течение 2 недель. Устойчивость к действию окислителей проверяется при взаимодействии вещества с пероксидом водорода 0,1-2% в течение 24 часов при комнатной температуре, также проверяется действие катионов металлов ( $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$ ) на процесс деструкции вещества. Вещество считается устойчивым к действию деструктирующего агента, если в течение срока хранения разрушается не более 10-15% вещества. Таким образом, экспериментальное изучение стабильности водных растворов антибиотиков, полученных при растворении лиофилизированных порошков, представляет большой научный интерес [1].

**Цель.** Оценить стабильность водных растворов антибиотиков путем воздействия деструктирующих агентов (гидролиз, окисление, нагревание, действие тяжелых металлов), выявить основные факторы, влияющие на химическую стабильность веществ.

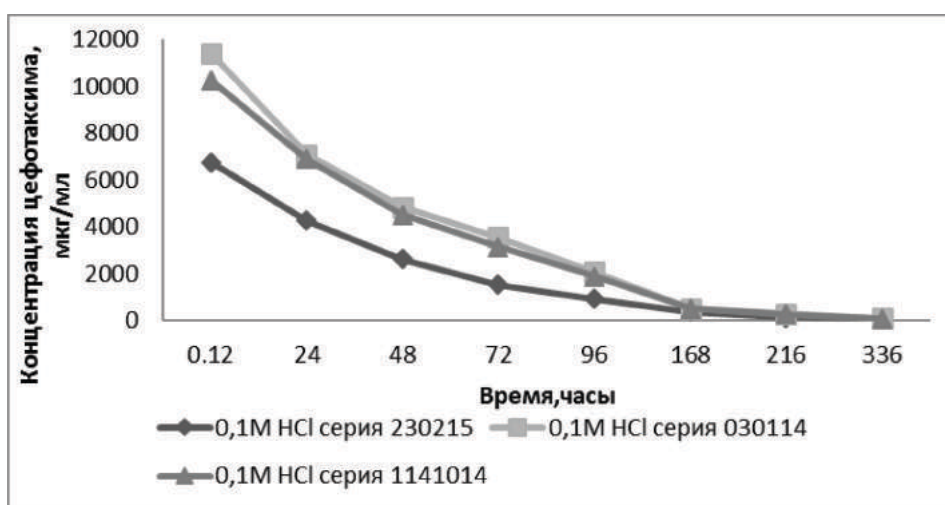
**Материал и методы.** В качестве объекта исследования использовали лиофилизированный порошок антибиотика цефотаксима 1г (ОАО «БЗМП») N10 трех серий: 1141014, 2300215, 030114. Для определения устойчивости цефотаксима к действию кислот и щелочей готовили 0,001% растворы цефотаксима в 0,1М HCl (кислая среда, pH=1,1), в бидистиллированной воде (нейтральная среда), в 0,1 М NaOH (щелочная среда, pH=12,5). К действию окислителей – 0,001% растворы цефотаксима в 2% и 0,1% пероксида водорода; к действию катионов тяжелых металлов – 0,001% растворы цефотаксима в 0,05 М растворах  $\text{FeSO}_4$  и  $\text{CuCl}_2$ . Растворы хранили в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 2 недель (проводили периодический контроль). Исходные концентрации цефотаксима в растворах определяли через 5-10 минут после приготовления растворов. Далее растворы разливали в пенициллиновые флаконы до верха, плотно укупоривали и хранили в защищенном от света месте в течение срока. Анализ выполняли на жидкостном хроматографе фирмы Agilent 1260 с диодноматричным детектором, на колонке Zorbax XDB 4,6 × 150 мм с размером частиц октодецильного силикагеля 5 мкм, при температуре колонки 30 °С. В качестве подвижной фазы использовали смесь раствора 0,01М гидрофосфата калия с pH 6,8 и ацетонитрила в объемном соотношении 90:10. Количественное определение цефотаксима проводили в сравнении с площадью пика с известной концентрацией [2, 3].

**Результаты и обсуждение.** На рисунке 1 представлена зависимость концентрации цефотаксима в воде очищенной от времени хранения, изученная на трех сериях.



**Рисунок 1. Зависимость концентрации цефотаксима (мкг/мл) от времени хранения (часы) в воде очищенной**

Из рисунка 1 видно, что самой стабильной серией является 1141014. На рисунке 2 представлена зависимость концентрации цефотаксима в растворе 0,1М HCl от времени хранения, изученная на трех сериях.



**Рисунок 2. Зависимость концентрации цефотаксима (мкг/мл) от времени хранения (часы) в растворе 0,1М HCl**

Из рисунка 2 видно, что самой стабильной серией является 1141014.

**Выводы.** Во всех изученных растворах все три серии являются нестабильными в течение изучаемого периода. В воде очищенной 15% деструкции приходилось на 72 часа (серии 230215, 030114), на 96 (серия 1141014). В растворах 0,1М HCl; 0,05М CuCl<sub>2</sub>; 0,01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> происходила деструкция более 15% в течение 24 часов. В растворе 0,1М NaOH и 2% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> происходило полное разрушение антибиотика в течение 24 часов. В 0,05 М растворе FeSO<sub>4</sub> образовывался хлопьевидный осадок оранжевого цвета.

#### Литература

1. Производство лекарственных средств. Испытания стабильности = Вытворчасць лекавых сродкаў. Выпрабаванні стабільнасці: ТКП 431-2012 (02041). – Введ. 29.11.2012. – Минск: Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 66 с.
2. Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products / S. Klick [et al] // Pharmaceutical Technology. – 2005. – № 2. – Р. 48-66.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. / под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск : Мин. гос. ПТК полиграфии, 2006. – Т. 3 : Контроль качества фарм. субстанций. – 2009. – С. 654–657.